

氏名 中 田 州 彦

学 位 の 種 類 学 術 博 士

学 位 授 与 番 号 博 甲 第 950 号

学 位 授 与 の 日 付 平 成 3 年 3 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 自然科学研究科生体調節科学専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学 位 論 文 題 目 システイン生成と老化との関係について

論 文 審 査 委 員 教授 大森晋爾 教授 篠田純男 教授 土屋友房

教授 岩佐順吉 教授 諸沢四朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

- (1) シスタチオニン (CT) はシスタチオナーゼ (CTase) によって α -ケト酪酸に変換される。これを強い蛍光物質である3-エチルー2-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキノキサリンに誘導体化し, HPLCで分析した。この原理でCTとCTase活性及びシスタチオニン合成酵素 (CTS) 活性が高感度に測定可能となった。老化マウスではCTase, CTS活性が低下し, そのためか肝中システイン・グルタチオンレベルの低下がみられた。
- (2) a) in vitroの実験: ラット遊離肝細胞を用いてシステインとグルクロン酸チアゾリジン化合物 (システインプロドラッグ; SGC) の取り込みを調べた。非蛋白性SH量とシステイン量は細胞に取り込まれ上昇したがグルタチオン量には変化がなかった。
b) in vivoの実験: マレイン酸ジエチルを投与することによりGSHを涸渇させたマウスにSGCを静脈投与することにより非蛋白性SH量, GSHの元のレベルに回復した。この結果はGSHの低下した人 (老人) には毒性の強いシステインよりもSGC等のシステインプロドラッグの投与が有効であることを示唆する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

提出学位論文の内容は次の様なものである。

- (1) シスタチオニン (CT) の定量法及び, シスタチオニン分解酵素 (CTase) とシスタチオニン合成酵素 (CTS) 活性測定法及び, その生体への応用: CTはCTaseによって α -ケト酪酸に変換される。これを強い蛍光物質である3-エチルー2-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキノキサリンに誘導体化し, HPLCで分析した。

この原理で CT と CTase 活性及び CTS 活性が高感度に測定可能となった。老化マウスでは CTase, CTS 活性が低下し, そのためか肝中システイン・グルタチオンレベルの低下がみられた。

- (2) 生体内に於いてシステインになる様な化合物 (システインプロドラッグ) のグルタチオン (GSH) への転換実験: a) in vitro の実験: ラット遊離肝細胞を用いて各種システインプロドラッグの取り込みを調べた。その内で, システインとグルクロン酸とのチアゾリジン化合物 (SGC) は, 細胞内に取り込まれて, 細胞内非蛋白性チオール基量とシステイン量を上昇させた。しかし, グルタチオン量は変化しなかった。b) in vivo の実験: マレイン酸ジエチルエステルを投与する事により肝細胞内 GSH を涸渇させたマウスに, SGC を静脈投与する事により肝細胞内非蛋白性チオール基量, GSH 量を元のレベルにまで回復した。この結果は, GSH 低下した人 (老人) には毒性の強いシステインよりも SGC 等のシステインプロドラッグの投与が有効である事を示唆する。

上記の事については, 平成 3 年 1 月 21 日に岡山大学薬学部大講義室の論文発表会にて本人より発表された。

本人にはこの他に, 上記学位論文に含まれていない論文がある。よって上記の論文は, 学術博士のための学位審査に合格するものである。